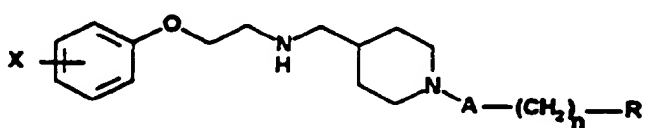


PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 211/26, A61K 31/445	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/20466 (43) Date de publication internationale: 15 septembre 1994 (15.09.94)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00202</p> <p>(22) Date de dépôt international: 24 février 1994 (24.02.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/02502 4 mars 1993 (04.03.93) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BONNAUD, Bernard [FR/FR]; 75, route de Pioch, F-81090 Lagarrigue (FR). CASTAN, Florence [FR/FR]; 1, impasse d'Empare, F-81100 Castres (FR). BIGG, Dennis [GB/FR]; 122, avenue de Lavaur, F-81100 Castres (FR). KOEK, Wouter [NL/FR]; Lotissement Les Mignonades, F-81290 Viviers-les-Montagnes (FR).</p> <p>(74) Mandataire: DOAT, Jean-Pierre; Direction Propriété Industrielle, 17, avenue Jean-Moulin, F-81106 Castres Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: NOVEL 2-PHENOXY ETHYLAMINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTICAL USE</p> <p>(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE LA PHENOXY-2 ETHYLAMINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>2-phenoxy ethylamine derivatives of general formula (1) and therapeutically acceptable salts of such molecules are disclosed. The therapeutic use of the compounds of general formula (1) and methods for preparing same are also disclosed.</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  (1) </div> <p>(57) Abrégé</p> <p>Dérivés de la phénoxy-2 éthylamine correspondant à la formule générale (1) ainsi que les sels thérapeutiquement acceptables de ces molécules. L'invention concerne également l'application des composés de formule générale (1) en thérapeutique et les procédés de préparation.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

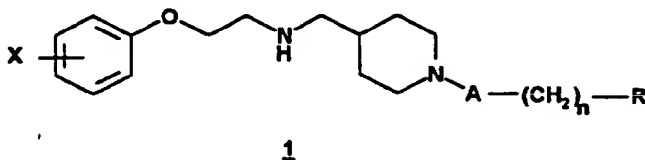
AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**Nouveaux dérivés de la phénoxy-2 éthylamine, leur préparation
et leur application en thérapeutique.**

- 5 Les récepteurs 5-HT_{1A}, un des sous-types de récepteur sérotoninergique, jouent un rôle physiologique important. Aussi, comme le montrent les différents chapitres du livre "Brain 5-HT_{1A} Receptors : Behavioural and Neurochemical Pharmacology" (Editeurs C.T. Dourish, S. Ahlenius, P.H. Hutson ; Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1987), les produits agissant sur les récepteurs 5-HT_{1A} peuvent être utiles pour le
- 10 traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, les désordres vasculaires et cardiovasculaires, et la régularisation de la prise de nourriture. Les récepteurs 5-HT_{1A} jouent également un rôle dans la régularisation de la sécrétion gastrique (J.S. Gidda, J.M. Schaus, EP. 455.510 A2, 1991).
- 15 La présente invention, réalisée au Centre de Recherche Pierre Fabre, a pour objet de nouveaux composés chimiques qui montrent une haute affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale 1 :

20



où

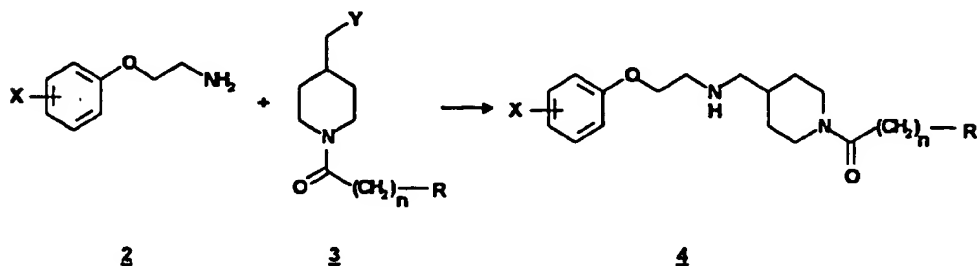
- 25 - X représente un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, ou un groupe alkoxy en C₁-C₄ :
- A représente une fonction carbonyle (CO), ou un méthylène :
- 30 - n peut prendre les valeurs de 0 ou 1 :
- R représente un radical cycloalkyle, monocyclique ou polycyclique en C₃-C₁₀, ou un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, ou un groupe alkoxy en C₁-C₄.
- 35 L'invention concerne également les sels des composés de formule générale 1 avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables. L'acide employé peut être à titre d'exemple non limitatif, l'acide chlorhydrique, l'acide maléique, l'acide fumarique, ou l'acide p-toluènesulfonique.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule générale 1, choisis parmi :

- 5 Benzoyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 Benzyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Méthyl-3 benzoyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Méthyl-3 benzyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Méthoxy-3 benzoyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 10 (Méthoxy-3 benzyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Chloro-3 benzoyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Chloro-3 benzyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 Benzoyl-1 [(méthyl-2 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzyl-1 [(méthyl-2 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 15 Benzoyl-1 [(fluoro-3 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzyl-1 [(fluoro-3 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzoyl-1 [(chloro-4 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzyl-1 [(chloro-4 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzoyl-1 [(diméthoxy-2.6 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 20 Benzyl-1 [(diméthoxy-2.6 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 (Méthyl-3 benzoyl)-1 [(méthoxy-2 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 (Méthyl-3 benzyl)-1 [(méthoxy-2 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Cyclopentanecarbonyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 Cyclopentylméthyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 25 Cycloheptanecarbonyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 Cycloheptylméthyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (1-Adamantanecarbonyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Fluoro-4 phénylacétyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 [(Fluoro-4 phényl)- 2 éthyl]-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 30 Cyclohexylacétyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Cyclohexyl- 2 éthyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine

Les composés de formule générale 1 où A représente un radical carbonyle peuvent être préparés selon le schéma de réaction :

35



où

- X, n, et R sont définis comme ci-dessus :

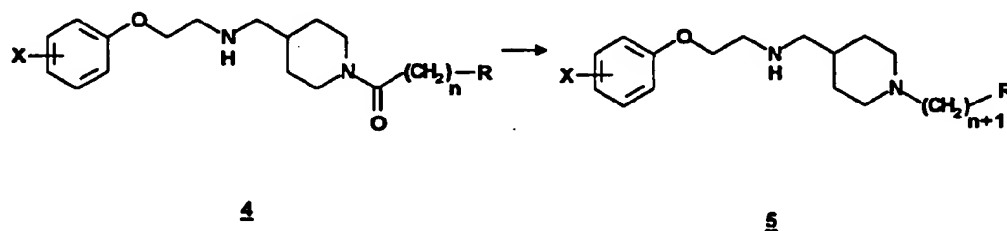
- 5 - Y représente un groupe nucléofuge tel que méthylsulfonyloxy, benzènesulfonyloxy, ou p-toluènesulfonyloxy.

Les amines de départ 2 et les pipéridines de formule 3 peuvent être obtenues selon des méthodes classiques.

- 10 La réaction entre un composé de formule générale 2 et un composé de formule générale 3 s'effectue, soit en l'absence, soit en présence d'un solvant tel que le toluène, le xylène, le diméthylformamide, ou l'acétonitrile, de préférence à une température comprise entre 50° C et 200° C, et éventuellement en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire, ou minérale, tel qu'un carbonate ou hydrogénocarbonate alcalin. On obtient ainsi un composé de formule générale 4 qui correspond à la formule générale 1
- 15 lorsque A représente une fonction carbonyle.

Les composés de formule générale 1 où A représente un méthylène peuvent être préparés selon le schéma de réaction :

20



où

- 25 - X, n et R sont définis comme ci-dessus.

- La réduction d'un composé de formule générale 4, obtenu selon les méthodes décrites ci-dessus, s'effectue au moyen d'un hydrure simple ou complexe de bore ou d'aluminium, par exemple, l'hydrure double de lithium et d'aluminium, un complexe
- 30 diborane-éther, ou le complexe diborane-sulfure de méthyle, ou tout autre moyen équivalent, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofuranne.

- La réduction peut être effectuée à température ambiante ou accélérée par chauffage jusqu'à la température de reflux du solvant. On obtient ainsi un composé de formule
- 35 générale 5 qui correspond à la formule générale 1 lorsque A représente un méthylène.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée. Les analyses centésimales ainsi que les spectres IR et RMN confirment la structure des produits obtenus.

Exemple 1 : (Méthoxy-3 benzoyl)-1 (phenoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
(composé no. 5 : X = H, A = CO, n = 0, R = 3-CH₃OC₆H₄)

5 Un mélange de 3,9 g ($9,66 \cdot 10^{-3}$ mole) de (méthoxy-3 benzoyl)-1 (méthyl-4 benzenesulfonyloxyméthyl)-4 pipéridine et 1,35 g ($9,84 \cdot 10^{-3}$ mole) de phenoxy-2 éthylamine est maintenu à $145^{\circ}\text{C} \pm 5$ sous agitation pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel obtenu est repris par le chloroforme (75 cm³) et la solution est lavée par 100 cm³ d'ammoniaque à 10 %. La phase aqueuse est réextraite par 50 cm³ de chloroforme et les phases organiques réunies sont lavées à 10
10 l'eau, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et amenées à sec sous vide. On récupère après purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : chloroforme - méthanol 95 : 5) 1,8 g de (méthoxy-3 benzoyl)-1 (phenoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine.

15 A 0,6 g ($1,63 \cdot 10^{-3}$ mole) de ce produit en solution dans 3 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,18 g ($1,55 \cdot 10^{-3}$ mole) d'acide maléique. La solution obtenue est concentrée et le sel est cristallisé par addition progressive d'éther éthylique. Après recristallisation dans l'éthanol - acétate d'éthyle, on obtient 0,51 g de maléate du composé no. 5 sous forme de cristaux blancs.

20

C₂₆H₃₂N₂O₇ : 484,56

PF : 85-87°C

IR (KBr) : 1582 et 1623 cm⁻¹ (C = O)

25 RMN ¹H (D₂O) : 1,18-1,44 (m, 2H) ; 1,74 (d, 1H) ; 1,95 (d, 1H) ; 2,14 (m, 1H) ; 2,87-3,20 (m, 4H) ; 3,51 (t, 2H) ; 3,73 (d, 1H) ; 3,83 (s, 3H) ; 4,32 (t, 2H) ; 4,51 (d, 1H) ; 6,26 (s, 2H) ; 6,97-7,13 (m, 6H) ; 7,34-7,47 (m, 3H).

Analyse élémentaire :	% Calc.	C 64,45	H 6,66	N 5,78
	% Tr.	C 63, 93	H 6,60	N 5,73

30

Exemple 2 : (Méthoxy-3 benzyl)-1 (phenoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine.
(Composé no. 6 : X = H, A = CH₂, n = 0, R = 3-CH₃O C₆H₄)

35 On ajoute goutte à goutte, une solution de 1,15 g ($3,12 \cdot 10^{-3}$ mole) de (méthoxy-3 benzoyl)-1 (phenoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine obtenue selon la méthode décrite dans l'exemple 1, dans 6 cm³ de tétrahydrofurane à une suspension de 0,18 g ($4,74 \cdot 10^{-3}$ mole) de LiAlH₄ dans 10 cm³ de tétrahydrofurane sous agitation, sous azote et en refroidissant par un bain de glace. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé par addition de soude 2N.
40 La suspension est filtrée, le solvant est éliminé sous vide et la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle. Les extraits sont lavés à l'eau salée, séchés (Na₂SO₄) et filtrés.

45 L'huile obtenue par évaporation du solvant sous vide est purifiée par flash chromatographie sur gel de silice en utilisant le chloroforme à 15 % de méthanol comme phase éluante. On obtient 0,43 g de (méthoxy-3 benzyl)-1 (phenoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine sous forme d'une huile jaune pâle. A 0,4 g ($1,13 \cdot 10^{-3}$ mole) de ce produit en solution dans 3 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,23 g ($1,98 \cdot 10^{-3}$ mole)

- 5 -

d'acide maléique. La solution obtenue est concentrée et le sel cristallise par addition progressive d'éther éthylique. Après recristallisation dans l'isopropanol, on obtient 0,435 g de dimaleate du composé no.6 sous forme de cristaux blancs.

5 $C_{30}H_{38}N_2O_{10}$: 586, 65
PF : 190-192°C

RMN 1H : 1,44 (m, 2H) ; 1,93 (m, 3H) ; 2,97 (m, 4H) ; 3,33 (m, 4H) ; 3,78 (s, 3H) ; 4,21 (m, 4H) ; 6,04 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,97-7,05 (m, 6H) ; 7,30-7,42 (m, 3H) ; 8,68 (s large, 1H).

10

Analyse élémentaire :	% Calc.	C 61,42	H 6,53	N 4,78
	% Tr.	C 61,23	H 6,48	N 4,80

15 **Exemple 3** : Cyclohexylacétyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine (Composé no. 26 : X = H, A = CO, n = 1, R = C₆H₁₁)

Un mélange de 6,30 g (1,60.10⁻² mole) de cyclohexylacétyl-1 (méthyl-4 benzènesulfonyloxyméthyl)-4 pipéridine et 2,17 g (1,58.10⁻² mole) de phénoxy-2 éthylamine est maintenu à 130°-140° C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel obtenu est repris par le dichlorométhane (100 cm³) et la solution est lavée par 100 cm³ d'ammoniaque à 10 %. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et amenée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol / ammoniaque à 32 % = 90/8/2). On récupère 1,71 g (4,77.10⁻³ mole) de cyclohexylacétyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine. A 20 0,58 g (1,63.10⁻³ mole) de ce produit en solution dans 5 cm³ de méthanol, on ajoute 0,17 g (1,46.10⁻³ mole) d'acide maléique en solution dans 3 ml de méthanol. La solution est concentrée et le sel est cristallisé par addition progressive d'éther isopropylique. 25 Après recristallisation dans le méthanol, filtration, lavage à l'éther et séchage à l'étuve, 30 on obtient 0,58 g (1,22.10⁻³ mole) de maléate du composé no. 26 sous forme de cristaux blancs.

35 $C_{26}H_{38}N_2O_6$
PF : 139-140 °C

IR (KBr) : 1653 cm⁻¹ (C = O)

RMN 1H (CD₃OD) : δ 0,98-1,33 (m, 7H) ; 1,70-2,07 (m, 9H) ; 2,28 (d, 2H) ; 2,64 (m, 2H) ; 3,04 (m, 2H) ; 3,12 (m, 1H) ; 3,49 (t, 2H) ; 4,05 (d, 1H) ; 4,30 (t, 2H) ; 4,59 (d, 1H) ; 6,25 (s, 2H) ; 6,96-7,03 (m, 3H) ; 7,28-7,36 (m, 2H).

40

Analyse élémentaire :	% Calc.	C 65,80	H 8,07	N 5,90
	% Tr.	C 65,72	H 8,03	N 5,88

45 **Exemple 4** : (Cyclohexyl-2 éthyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine (Composé no. 27, X = H, A = CH₂, n = 1, R = C₆H₁₁).

- 6 -

- On ajoute goutte à goutte, une solution de 1,12 g ($3,12 \cdot 10^{-3}$ mole) de cyclohexylacétyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine obtenue selon la méthode décrite dans l'exemple 3 dans 15 cm³ de tétrahydrofurane à une suspension de 0,20 g ($5,26 \cdot 10^{-3}$ mole) de LiAlH₄ dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, sous agitation, sous azote et en refroidissant par un bain de glace. Après 48 heures d'agitation, à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé par addition de 20 cm³ d'acétate d'éthyle, puis par une solution aqueuse de soude 2N.

- La suspension est filtrée, le solvant est éliminé sous vide et la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle. Les extraits sont lavés à l'eau salée, séchés sur MgSO₄ et filtrés. L'huile obtenue par évaporation du solvant sous vide est purifiée par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol = 90 / 10). On récupère 0,39 g ($1,13 \cdot 10^{-3}$ mole) de (cyclohexyl-2-éthyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine. A 0,38 g de ce produit ($1,1 \cdot 10^{-3}$ mole) en solution dans 5 ml de méthanol, on ajoute 0,23 g ($2 \cdot 10^{-3}$ mole) d'acide maléique en solution dans 5 ml de méthanol. La solution est concentrée et le sel précipite par addition d'éther éthylique. Après filtration et séchage à l'étuve, on obtient 0,48 g ($8,32 \cdot 10^{-3}$ mole) de dimaléate du composé no. 27 sous la forme de cristaux blancs.

- 20 C30H44N2O9
PF : 189 - 191 °C
RMN¹H (CD₃OD) : δ 0,97-2,15 (m, 14H) ; 3,01-4,90 (m, 16H) ; 6,25 (s, 4H) ; 6,95-7,02 (m, 3H) ; 7,27-7,35 (m, 2H).

- 25 Analyse élémentaire :
- | | | | |
|---------|---------|--------|--------|
| % Calc. | C 62,48 | H 7,69 | N 4,86 |
| % Tr. | C 62,67 | H 7,75 | N 4,85 |

Le tableau 1 ci-après résume les principaux produits synthétisés.

Tableau 1

5

Composé no.	X	A	n	R	Sel	PF (°C)
1	H	CO	0	phényle	hémifumarate	172-174
2	H	CH ₂	0	phényle	difumarate	160-162
3	H	CO	0	méthyl-3 phényle	chlorhydrate	184-186
4	H	CH ₂	0	méthyl-3 phényle	dichlorhydrate	>260
5	H	CO	0	méthoxy-3 phényle	maléate	85-87
6	H	CH ₂	0	méthoxy-3 phényle	dimaléate	190-192
7	H	CO	0	chloro-3 phényle	maléate	175-177
8	H	CH ₂	0	chloro-3 phényle	dimaléate	178-180
9	2-CH ₃	CO	0	phényle	fumarate	153-155
10	2-CH ₃	CH ₂	0	phényle	difumarate	170-172
11	3-F	CO	0	phényle	fumarate	165-167
12	3-F	CH ₂	0	phényle	dimaléate	139-141
13	4-Cl	CO	0	phényle	maléate	156-158
14	4-Cl	CH ₂	0	phényle	dimaléate	194-196
15	2,6 di.CH ₃ O	CO	0	phényle	fumarate	176-178
16	2,6 di.CH ₃ O	CH ₂	0	phényle	dimaléate	169-171
17	2-CH ₃ O	CO	0	méthyl-3 phényle	maléate	140-142
18	2-CH ₃ O	CH ₂	0	méthyl-3 phényle	dimaléate	178-180
19	H	CO	0	cyclopentyle	fumarate	143-145
20	H	CH ₂	0	cyclopentyle	difumarate	182-184
21	H	CO	0	cycloheptyle	fumarate	153-155
22	H	CH ₂	0	cycloheptyle	difumarate	205-207
23	H	CO	0	1-adamantyle	maléate	149-151
24	H	CO	1	fluoro-4 phényle	fumarate	190-192
25	H	CH ₂	1	fluoro-4 phényle	difumarate	181-183
26	H	CO	1	cyclohexyle	maléate	139-140
27	H	CH ₂	1	cyclohexyle	dimaléate	189-191

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

- 10 Ainsi, ils ont fait l'objet d'une étude portant sur leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT_{1A}.

- 15 L'étude de la liaison au récepteur 5-HT_{1A} est réalisée comme décrit par Sleight et Peroutka (Nauyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol., 343, 106-116, 1991). Pour ces expérimentations, des cortex cérébraux de rat sont utilisés. Le cerveau est disséqué et le cortex est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7, 4 à 25°C) maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 39000 x g pendant 10 minutes, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Après une nouvelle mise en suspension dans les mêmes conditions,
- 20 l'homogénat est incubé pendant 10 minutes à 37°C puis centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension dans 80 volumes de tampon de réaction contenant : pargyline (10⁻⁵ M), CaCl₂ (4 mM) et acide ascorbique (0,1%) dans du Tris-HCl (50

mM, pH 7,4 à 25°C). La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est 10 mg/tube.

- 5 Dans les expériences de saturation, les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de différentes concentrations de [³H]8-OH-DPAT (comprises entre 0,06 et 8 nM), 0,1 ml de tampon de réaction ou de 5-HT (10⁻⁵ M, pour déterminer la liaison non-spécifique) et 0,8 ml de tissu.
- 10 Les expériences de déplacement sont réalisées comme décrit par Sleight et Peroutka (*Nauyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 343, 106-116, 1991). Toutes les dilutions des produits à étudier sont réalisées dans le tampon de réaction. Les tubes de réaction contiennent 0,1 ml de [³H]8-OH-DPAT (0,2 nM), 0,1 ml de produit à tester 6-7 concentrations (dilutions successives au 1/10) et 0,8 ml de tissu. Si l'affinité présumée des produits se situe dans le domaine nanomolaire, la plus faible concentration testée est
- 15 10⁻¹¹ M, si le produit a une affinité présumée faible, la plus forte concentration testée est 10⁻⁴ M. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C pendant 30 minutes puis rapidement filtrés sous vide sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rincés avec 2 x 5 ml de tampon Tris-HCl (50 mM, pH7,4 à 25°C). La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifier Safe, Packard). Toutes les expériences sont réalisées en triple et répétées au moins 3
- 20 fois.
- 25 La constante de dissociation (K_D) et le nombre maximum de sites de liaison (B_{max}) pour le radioligand sont estimés à partir des expériences de saturation en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND (Biosoft) (Munson et Rodbard, *Anal. Biochem.*, 107, 220-239, 1980). Les constantes d'affinité (K_i) des produits de référence sont estimées à partir des expériences de déplacement en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND. Cette méthode admet que la valeur du coefficient de Hill n'est pas différente de l'unité. Les données des expériences de déplacement sont analysées respectivement avec les modèles un site et deux sites et le F calculé permet de déterminer si le modèle deux sites est plus représentatif des données obtenues que le modèle un site. Les valeurs de pK_i sont données sous forme de
- 30 moyenne de 3 à 5 expériences.
- 35 Le tableau 2 donne, à titre d'exemple, les pK_i 5-HT_{1A} pour certains dérivés de l'invention, par rapport à la Buspirone qui est utilisée en clinique.

Tableau 2 : affinité pour le récepteur 5-HT_{1A}

40

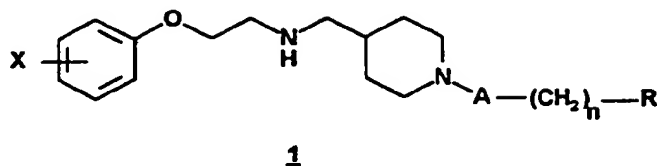
Composé no.	pki
3	8,97
4	8,47
17	9,37
18	9,50
19	8,53
Buspirone	7,95

- Les résultats des essais montrent que les composés de l'invention possèdent une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1A}. Aussi, les composés de l'invention peuvent être utiles pour le traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, pour la régularisation de la prise de nourriture, pour la régularisation de la sécrétion gastrique, et pour le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires tels que l'hypertension ou la migraine.
- 5
- 10 Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être mises en forme pour l'administration par voie orale, rectale, ou parentérale, par exemple sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gelules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables, et contenir les excipients appropriés.
- 15 Il est également possible d'y associer d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.

Revendications

1) Dérivés de la phénoxy-2 éthylamine correspondant à la formule générale 1 :

5



où

10 - X représente un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, ou un groupe alkoxy en C₁-C₄ :

- A représente une fonction carbonyle (CO), ou un méthylène :

15 - n peut prendre les valeurs de 0 et 1 :

- R représente un radical cycloalkyle, monocyclique ou polycyclique en C₃-C₁₀, ou un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, ou un groupe alkoxy en C₁-C₄ :

20

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables.

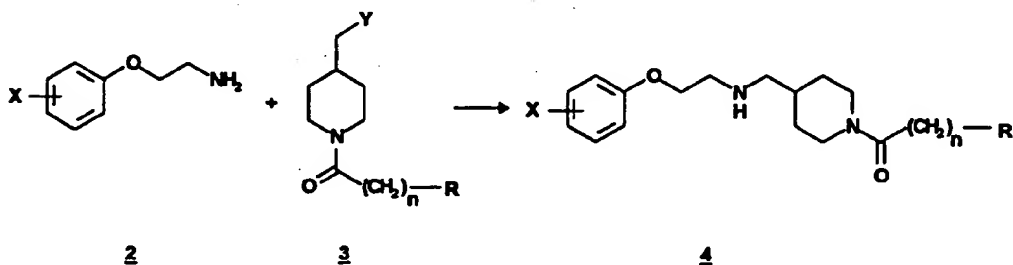
25 2) Composés de formule générale 1, selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont choisis parmi :

- Benzoyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 Benzyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Méthyl-3 benzoyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 30 (Méthyl-3 benzyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Méthoxy-3 benzoyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Méthoxy-3 benzyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Chloro-3 benzoyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Chloro-3 benzyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 35 Benzoyl-1 [(méthyl-2 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzyl-1 [(méthyl-2 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzoyl-1 [(fluoro-3 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzyl-1 [(fluoro-3 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzoyl-1 [(chloro-4 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine

- Benzyl-1 [(chloro-4 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzoyl-1 [(diméthoxy-2.6 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Benzyl-1 [(diméthoxy-2.6 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 (Méthyl-3 benzoyl)-1 [(méthoxy-2 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 5 (Méthyl-3 benzyl)-1 [(méthoxy-2 phénoxy)-2 éthylaminométhyl]-4 pipéridine
 Cyclopentanecarbonyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 Cyclopentylméthyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 Cycloheptanecarbonyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 Cycloheptylméthyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 10 (1-Adamantanecarbonyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 (Fluoro-4 phénylacétyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 [(Fluoro-4 phényl)- 2 éthyl]-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 Cyclohexylacétyl-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine
 15 (Cyclohexyl- 2 éthyl)-1 (phénoxy-2 éthylaminométhyl)-4 pipéridine

3) Procédé de préparation de composés selon les revendications 1 et 2, où A représente une fonction carbonyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule générale 2 avec un composé de formule générale 3 selon le schéma :

20



où

- 25 - X, n et R sont définis comme ci-dessus :

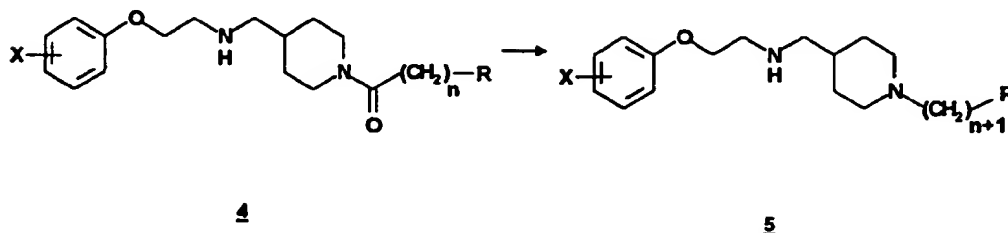
- Y représente un groupe nucléofuge tel que méthylsulfonyloxy, benzènesulfonyloxy, ou p-toluènesulfonyloxy :

- 30 - les composés de formule générale 4 correspondent aux composés de formule générale 1 lorsque A représente une fonction carbonyle.

- 35 4) Procédé de préparation de composés selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction d'une amine de formule générale 2 avec un composé de formule générale 3 s'effectue, soit en l'absence, soit en présence d'un solvant tel que le toluène, le xylène, le diméthylformamide ou l'acétonitrile, de préférence à une température comprise entre 50 et 200°C, et éventuellement en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire, ou minérale, telle qu'un carbonate ou hydrogénocarbonate alcalin.

5) Procédé de préparation de composés selon les revendications 1 et 2, où A représente un méthylène, caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule générale 4 selon le schéma :

5



où

10

- X, n et R sont définis comme ci-dessus :

15

- les composés de formule générale 5 correspondent aux composés de formule générale 1 lorsque A représente un méthylène.

20

6) Procédé de préparation de composés selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réduction d'un composé de formule générale 4 s'effectue au moyen d'un hydrure simple ou complexe de bore ou d'aluminium, par exemple, l'hydrure double de lithium et d'aluminium, un complexe diborane / éther ou le complexe diborane / sulfure de méthyle, ou tout autre moyen équivalent, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre la température ambiante et celle de reflux du solvant.

25

7) A titre de médicaments nouveaux, les composés définis selon l'une des revendications 1 et 2.

30

8) Médicaments, selon la revendication 7, utiles en particulier pour le traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, pour la régularisation de la prise de nourriture, pour la régularisation de la sécrétion gastrique, et pour le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires tels que l'hypertension ou la migraine.

9) Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 94/00202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C07D211/26 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 522 914 (SYNTHELABO S.A.) 13. January 1993 see the whole document ----	1-9
A	EUR. J. PHARMACOL., vol.203, no.2, 15 October 1991, (EJPHAZ,00142999); FAC. MED. BROUSSAIS HOTEL-DIEU, PARIS; 75270 FR. pages 323 - 324 H. DABIRÉ ET AL. 'S14063: a new potent 5-HT1a receptor antagonist devoid of beta-adrenoceptor blocking properties' see the whole document -----	1-9
A	EP,A,0 445 026 (ADIR ET CIE.) 4 September 1991 see the whole document -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B" earlier document but published on or after the international filing date
"C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 1994

Date of mailing of the international search report

13.06.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luyten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 94/00202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0522914	13-01-93	FR-A- 2678268	31-12-92
		FR-A- 2691147	19-11-93
		AU-B- 645697	20-01-94
		AU-A- 1858692	14-01-93
		AU-B- 645429	13-01-94
		AU-A- 1858792	07-01-93
		CN-A- 1067887	13-01-93
		CN-A- 1067888	13-01-93
		EP-A- 0520882	30-12-92
		JP-A- 5194419	03-08-93
		US-A- 5246939	21-09-93
		US-A- 5254560	19-10-93
EP-A-0445026	04-09-91	FR-A- 2658823	30-08-91
		AU-B- 633696	04-02-93
		AU-A- 7137491	29-08-91
		CA-A- 2036978	28-08-91
		DE-D- 69101067	10-03-94
		JP-A- 4211681	03-08-92
		OA-A- 9483	15-11-92
		US-A- 5192775	09-03-93
		US-A- 5229398	20-07-93
		US-A- 5229399	20-07-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 94/00202

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 5 C07D211/26 A61K31/445		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 5 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 522 914 (SYNTHELABO S.A.) 13 Janvier 1993 voir le document en entier ---	1-9
A	EUR. J. PHARMACOL., vol.203, no.2, 15 Octobre 1991, (EJPHAZ,00142999); FAC. MED. BROUSSAIS HOTEL-DIEU, PARIS; 75270 FR. pages 323 - 324 H. DABIRÉ ET AL. 'S14063: a new potent 5-HT1a receptor antagonist devoid of beta-adrenoceptor blocking properties' voir le document en entier ---	1-9
A	EP,A,0 445 026 (ADIR ET CIE.) 4 Septembre 1991 voir le document en entier -----	1-9
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"B" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"I" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"R" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">2 Juin 1994</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">13. 06. 94</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 cpo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Luyten, H</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 94/00202

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0522914	13-01-93	FR-A- 2678268	31-12-92
		FR-A- 2691147	19-11-93
		AU-B- 645697	20-01-94
		AU-A- 1858692	14-01-93
		AU-B- 645429	13-01-94
		AU-A- 1858792	07-01-93
		CN-A- 1067887	13-01-93
		CN-A- 1067888	13-01-93
		EP-A- 0520882	30-12-92
		JP-A- 5194419	03-08-93
		US-A- 5246939	21-09-93
		US-A- 5254560	19-10-93
EP-A-0445026	04-09-91	FR-A- 2658823	30-08-91
		AU-B- 633696	04-02-93
		AU-A- 7137491	29-08-91
		CA-A- 2036978	28-08-91
		DE-D- 69101067	10-03-94
		JP-A- 4211681	03-08-92
		OA-A- 9483	15-11-92
		US-A- 5192775	09-03-93
		US-A- 5229398	20-07-93
		US-A- 5229399	20-07-93